

药物安全性评价GLP规范与SOP的关系及完善质量体系初探

王勇, 缪峰, 吴娴, 高嘉政, 杨昌雄, 王丽, 张文婕, 徐书颖

益诺思生物技术南通有限公司, 江苏 南通 226133

摘要: 在药物非临床安全性评价良好实验室规范(GLP)体系下依据规范产生的标准操作规程(SOP), 构成了GLP机构运行的基本体系架构, 且在药物非临床安全性评价机构的持续性组织运行和试验实施过程中不断吸收获得的新经验、认知, 并借鉴其他机构、行业、不同体系中的良好实践做法, 融入到现有体系内, 促进和引领质量管理体系持续改进, 以满足日益严格的监管机构及委托方的合规性要求。依据国内外GLP相关的指导原则, 分析GLP规范与SOP的关系, 并提出完善SOP质量管理体系的途径, 以期为药物非临床安全性机构优化、提升质量管理体系提供参考。

关键词: 药物安全性评价; 良好实验室规范; 标准操作规程; 质量体系; 质量管理

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)08-1684-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.030

Discussion on relationship between non-clinical safety evaluation GLP principles and SOP, and improvement of quality system

WANG Yong, MIAO Feng, WU Xian, GAO Jiazheng, YANG Changxiong, WANG Li, ZHANG Wenjie, XU Shuying

InnoStar Bio-Tech Nantong Co., Ltd., Nantong 226133, China

Abstract: Under the Good Laboratory Practice (GLP) system, the Standard Operating Procedure (SOP) generated according to the GLP principles constitute the basic system framework for the operation of GLP test facilities, and will continue to absorb new experience and cognition during the test facilities' continuous organizational operation and study conduct process, and learn good practices from other test facilities, different quality systems, different industries, and integrate into the existing system, to promote and lead the continuous improvement of the quality management system of GLP test facilities to meet the compliance requirements of increasingly standardized and strict monitoring authorities and sponsors. Based on GLP at home and abroad and related guidelines, literature, etc., this paper analyzes the relationship between GLP principals and SOPs, and proposes various ways to improve the existing quality management system of GLP test facilities, to provide effective references for each test facility to optimize and improve its quality management system.

Key words: non-clinical safety evaluation; Good Laboratory Practice (GLP); Standard Operating Procedure (SOP); quality system; quality management

中国的药物非临床安全性评价行业经过多年发展, 各研究机构和相关从业人员对于良好实验室规范(GLP)的认知已经有了很大进步, 具体体现在人员GLP意识和技能的提升、仪器设备验证管理水平的提高、受试物或供试品等实验材料日益严格的合规管控、标准操作规程(SOP)体系的不断修订完善, 以及实验室设施和环境的不断优化^[1], 质量管理体系也在不断完善。但随着药物监管要求、技术发

展、行业发展、委托方要求的不断革新, 都会对药物非临床安全性评价机构内本已定型的现有SOP体系提出更高的要求, 如何确保SOP体系满足各方面要求、提高机构运行和试验实施中对GLP规范的依从性、保证试验质量就成为各个机构需要不断思考的问题。

本文对GLP规范与SOP的关系、以及SOP质量管理体系如何完善, 并结合不断发展的社会需求进

收稿日期: 2022-04-26

基金项目: 江苏省新药一站式高效非临床评价公共服务平台建设项目(BM2021002)

第一作者: 王勇, 副研究员, 硕士, 主要从事非临床安全性评价质量保证工作。E-mail: ywang@innostar.cn

行探讨,以期为药物非临床安全性评价机构优化、提升质量管理体系提供参考。

1 GLP规范与SOP的关系

GLP规范涉及面相对广泛,尤其是经济合作与发展组织(OECD)GLP规范^[2],包括药品、农药、化学品、食品和饲料添加剂等方面内容,所以其GLP规范不会针对某个具体行业进行非常具体的描述,而是绘制出一个基本框架,通过明确GLP体系内需要建立的各项原则来引导具体目标的达成,也就是保证试验的质量和可重建性。世界各国的GLP规范大多如此,如中国国家药品监督管理局(NMPA)GLP规范要求“根据工作岗位的需要采取必要的防护措施”^[3],但是没有明确说明哪些岗位需要采取哪些具体的防护措施。此时,SOP起到非常重要的作用,即依据GLP规范在SOP中将各个流程具体化,指导GLP机构明确由谁在什么时候在什么地方怎样进行了哪些操作(即4W1H)^[4-6],以使指令更加准确,减少或避免不同人员采取不同做法的偏离发生,降低对试验质量、数据完整性和试验重建性造成的影响。

NMPA GLP规范中明确要求试验机构应制定与其业务相适应的SOP,以确保数据的可靠性^[3]。除此之外,GLP规范中的每一条内容都应该在SOP中有所体现。但这个体现并不是直接把GLP规范的文字粘贴到SOP文件里就可以了,而是要对GLP规范有深刻的理解,然后通过更为具体的描述,将各种流程、职责、措施、各种可能发生的情况进行叙述和明确,从而能在GLP体系实际运行和操作过程中提供有效的指导。

有的药物非临床安全性评价机构SOP内容相对简单,很多内容描述不具体,甚至直接引用了GLP规范的原文。这样的SOP体系对员工的指导性不强,且容易被GLP检查员针对具体问题提出很多疑问;但也不是一无是处,优点是灵活度高,当出现流程上的问题时,因为没有具体SOP条文的约束,就可以灵活处理,从而避免产生各种偏离。过于简单的SOP可能会导致对同样一件事不同人有不同的处理方式和流程,进而容易引起数据完整性缺陷方面的问题。同时,过于简单的SOP会导致机构过于依赖工作人员的经验。如果出现有经验人员的工作变动,则可能会对该机构质量管理体系的稳定运行产生比较大的影响。所以药物非临床安全性评价机构可对具体SOP进行相对详细的描述,尤其是影响试验的关键环节,以便将积累的经验逐渐固

化到GLP体系文件中。

2 如何完善SOP质量体系

SOP体系是一个动态的体系,从其建立之日起,SOP体系就会随着国内外GLP规范的更新、行业的发展、技术方法的改进,以及试验机构自身运行中积累的经验和教训等变化,不断地调整、适应和完善。本文将从GLP规范的具体化、技术方法的具体化、在运行中不断反思、查阅相关监管机构网站、加强机构间的交流与学习、查阅相关文献或信息、适度原则等7个方面探讨如何完善SOP质量体系。

2.1 GLP规范的具体化

将GLP规范具体化的SOP主要涉及药物非临床安全性评价机构管理和运行方面,如人员培训、档案管理、质量保证、试验实施和报告等,可以依据GLP规范的要求逐条解决SOP存在的缺陷。首先,需要药物非临床安全性评价机构人员对GLP规范有较深刻的理解,然后比照GLP规范中的条款,逐条在SOP体系中确认是否有相应的规定。如果没有相应的规定,则应在现有SOP体系中添加相应的段落或者建立新的SOP来进行规定;如果已有相应规定,则应确保其符合GLP规范的要求,并对机构体系质量提升有切实的帮助。

2.2 技术方法的具体化

SOP是指明确如何实施测试或活动流程(一般在试验方案或测试指南中没有详细描述)的文件^[2]。在《药物重复给药毒性研究技术指导原则》^[7]中提到:“在适应性饲养时,对实验动物进行外观体征、行为活动、摄食情况和体质量检查……”,但是对于具体如何做体征等指标的检查没有详细说明,这就需要在机构内的SOP中对该指标的具体做法进行描述,如此才能对试验人员的操作起到明确的指导作用。

与药物非临床安全性评价机构内技术方法相关的SOP,应可追溯到行业、国家、国际的测试指南、标准等,以确保这些方法是经过验证、确认或认可而行之有效的。

这样还会涉及到一个问题,即是否需要,或为什么要将测试指南、标准转换成SOP?这主要是因为各类测试指南、标准中一般都包含多种方式方法,而某药物非临床安全性评价机构具备哪种软硬件条件可以执行哪种方法一般是不相同的,所以需要结合各个测试指南、标准以及该机构的实际情况来形成相应的SOP,这样的SOP才是具有实际指导意义的操作规程。

当然,如果不以 SOP 形式来体现,也可以通过在试验方案中进行具体描述的形式来执行,或者将相关测试指南、标准、分析方法等文件作为试验方案的附件,但方案中还要明确具体使用了哪个测试指南、标准、分析方法等文件中的哪种方法^[8]。

2.3 在运行中不断反思、优化

SOP 体系建立后,尤其对于新建的药物非临床安全性评价机构,在其后续运行过程中,必然会发现一些因 SOP 要求过高或过低、流程设定有疏漏、SOP 要求和实际做法不一致等情况而导致的偏离发生。这时就要及时对 SOP 进行相应的修订,做到“做所写、写所做”的一致性。如果发现某个偏离经常发生,在考虑工作人员是否培训到位的同时,还应考虑是否 SOP 规定不符合实际。在不影响试验质量、保证数据完整性的前提下,可以适当调整 SOP 中的相关规定,使其更具有实用性和可操作性。

表格是 SOP 体系极为重要的组成部分,是体系运行过程中数据和信息的载体。表格的设计应充分体现 SOP 的要求,避免遗漏重要数据和信息。同时,表格的设计还应尊重使用人员的操作习惯,使记录活动能够与操作活动相适应。表格记录应当要求记录关键信息,同时又要避免无谓地增加使用人员的工作负担^[9]。除某些重要的信息(如现场获得的温度、湿度、浓度、质量等数据)外,有的表格可以将常用的填写项做成选择项,以减少现场使用时的书写量,以帮助提高工作效率,并降低工作人员因表格内容书写量大、内容繁琐而导致的记录不及时等情况发生。

2.4 查阅相关监管机构网站

监管机构网站一般会定期或不定期发布一些官方文件,经常关注其更新动态,可以帮助了解行业最新动态、发展趋势,相应的问答结果(Q&A)还可以帮助药物非临床安全性评价机构为实际遇到的问题找到解决方案或思路。如 OECD 会将最新的共识性文件、建议性文件在网站发布^[10],还会不定期发布其经常被咨询到的问题(FAQ)^[11]。

除此之外,OECD 成员国中也有一些 GLP 协会,如瑞士质量保证专业协会(Swiss Professional Association of Quality Assurance, SPAQA),其官网上也会发布每年的 GLP 监管机构圆桌会议问答文件^[12],很多 GLP 机构会遇到的实际问题都有可能在这些文件中找到答案或解决思路。瑞士的信息技术工作组(Working Group of Information Technology, AGIT)也会不定期发布关于信息技

术(IT)、尤其是计算机化系统相关的指南文件^[13];美国食品药品监督管理局(FDA)^[8]和英国药品和健康产品管理局(MHRA)^[14]官网上也会发布一些问题的问答;美国 FDA 官网发布的警告信(Warning Letters)^[15]也可以作为获取监管机构关注点的信息源。

关注这些监管机构官网上发布的文件或指南可以为各机构 SOP 体系的优化提供权威的依据,并加快与国际接轨的进程。

2.5 加强机构间的交流与学习

各个国家基本都有 GLP 相关的学术论坛、行业协会等组织机构,组织相应的年度或周期性的学术会议或论坛,可以为药物非临床安全性评价机构搭建互相交流学习的平台,促进互通有无、共同提高。定期关注中国毒理学会、美国质量保证协会(Society of Quality Assurance, SQA)、瑞士 SPAQA 协会等举办的学术会议,可以及时获取最新的学术动态。

此外,合同研究组织(CRO)或委托方检查,或者到其他 GLP 机构参观学习,也可以为评价机构的体系进步提供新思路。通过 CRO 检查和参观学习其他 GLP 机构,可以对其他机构的运行模式、常见问题和解决思路有所了解,它山之石可以攻玉,为各自机构体系问题的解决提供具有实践意义的参考。

委托方的检查则可以使试验机构获得客户视角的改进建议。有的改进建议是药品生产管理规范(GMP)体系中已经普遍认可和应用的,体系之间取长补短,也可以为 GLP 体系的发展、机构内 SOP 体系的优化提供新的视角。

2.6 查阅相关文献或信息

随着 GLP 在中国多年来的发展,GLP 相关的文献也越来越多,相关的网站论坛、微信公众号等信息发布平台也逐渐发展起来。这些文献和信息都可以为试验机构的 SOP 体系提升、问题解决等提供一定的参考。

2.7 适度原则

除上述内容外,SOP 体系在建立时还应把握好一个“度”,既不要过于宽松,也不要过于严苛。过于宽松会导致对同一要求的做法各异,过于严苛则容易导致频繁发生偏离。而过于严格控制这些偏离未必会对试验质量的控制或提升产生贡献,反而可能导致试验被频繁中断,增加试验管理、数据处理、人员管理等各方面的风险和负担。另外,SOP

体系不是建立后就一成不变的,而是一个需要不断优化改进的动态体系。

3 结语

目前随着国内外公众及监管机构对药品安全性的日益关注,以及新理念、新方法的不断涌现,都在引领GLP行业发生深刻的变化。各GLP机构尤其是大型机构都在升级仪器设备,将纸质文件系统逐步转变为电子系统,将流程由线下转为线上等,这些新的转变都需要药物非临床安全性评价机构不断优化现有的SOP体系,去适应新的发展要求。

但是,由于药物的GLP行业相对于药品临床试验(GCP)行业和GMP行业来说起步晚、规模小,关于GLP具体实践方面的指导文件和文献还数量有限,各个药物非临床安全性评价机构在很多情况下还是在摸索经验中前进。为了应对这种缺少实践依据的情况,除了各个GLP机构要加强对法规文件的进一步解读外,还要加强行业内的沟通与交流,借助各种交流平台互相取长补短。

本文提供的几种优化SOP质量体系的方法是在实践中总结出来的一点心得,难免存在不足,仅供各非临床安全性评价机构的同志们参考。同时,希望大家能够进一步深刻理解GLP规范,不断完善SOP质量体系并灵活运用,在GLP机构的组织运行中不断吸收获得新的经验、认知和其他良好实践,以指导GLP机构质量体系的持续改进。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王勇,王丽,张文婕,等. 辨析GLP体系中的变更与偏离[J]. 中国药事, 2020, 34(11): 1304-1307.
Wang Y, Wang L, Zhang W J, et al. Discrimination on the amendment and deviation in GLP systems [J]. Chin Pharm Aff, 2020, 34(11): 1304-1307.
- [2] OECD. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring: No. 1: OECD Principles of Good Laboratory Practice (As Revised in 1997) [EB/OL]. (2017-07-27)[2022-04-02]. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en).
- [3] 国家药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范_2017年第33号国务院公报 [EB/OL]. (2017-07-27)[2022-04-02]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5241929.htm.
NMPA (CFDA). Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies. State Council Bulletin No.33, 2017 [EB/OL]. (2017-07-27)[2022-04-02]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5241929.htm.
- [4] 张呈菊,马璟,李旻,等. GLP机构中SOP的制定,执行与管理[J]. 中国药事, 2015, 29(1): 24-27.
Zhang C J, Ma J, Li M, et al. Establishment, performance and management of SOP in GLP laboratory [J]. Chin Pharm Aff, 2015, 29(1): 24-27.
- [5] 霍桂桃,杨艳伟,林志,等. 非临床毒理学试验中组织病理学同行评议的GLP流程及关键点探讨[J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 1-9.
Huo G T, Yang Y W, Lin Z, et al. Discussion on GLP process and key points in the histopathology peer review for nonclinical toxicology studies [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(1): 1-9.
- [6] Settiagounder N. Histopathology peer review for nonclinical studies - GLP processes and conditions [J]. J Regul Sci, 2017, 5(2): 56-66.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 药物重复给药毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13)[2021-02-18]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=abf139c330d74064>.
NMPA (CFDA). Guidance for Repetitive Dose Toxicity Testing [EB/OL]. (2014-05-13)[2021-02-18]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=abf139c330d74064>.
- [8] FDA. 1981 Questions & Answers - Good Laboratory Practice Regulations [EB/OL]. (2015-05-12) [2022-04-02]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/nonclinical-laboratories-inspected-under-good-laboratory-practices/1981-questions-answers-good-laboratory-practice-regulations>.
- [9] 刘禹. GMP环境下的记录管理方法[J]. 医药工程设计, 2012, 33(3): 22-27.
Liu Y. Record management methods in GMP [J]. Pharm Engin Des, 2012, 33(3): 22-27.
- [10] OECD. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring [EB/OL]. (2021-09-20) [2022-03-23]. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecd-series-on-principles-of-good-laboratory-practice-glp-and-compliance-monitoring.htm>.
- [11] OECD. OECD Good Laboratory Practice: Frequently asked questions (FAQ) [EB/OL]. (2020-06-15)[2022-03-23]. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/glp-frequently-asked-questions.htm>.

- [12] Swiss Professional Association of Quality Assurance. GLP-interpretations/Newsletter [EB/OL]. (2021-12-07) [2022-02-23]. <https://www.anmeldestelle.admin.ch/chem/en/home/themen/gute-laborpraxis/interpretationen.html>.
- [13] AGIT. Guidelines on computerized systems [EB/OL]. (2018-01-31) [2022-02-02]. <https://www.anmeldestelle.admin.ch/chem/en/home/themen/gute-laborpraxis/agit.html>.
- [14] MHRA. MHRA Inspectorate [EB/OL]. (2018-01-31) [2022-02-02]. <https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/>.
- [15] FDA. Warning Letters [EB/OL]. (2022-06-01) [2022-06-02]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters>.

[责任编辑 李红珠]